



## Rekomendacja nr 14/2016

z dnia 25 marca 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna), 10 mg/ml + 2 mg/ml,  
1 butelka 5 ml, krople do oczu, zawiesina, we wskazaniu:  
obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP)  
u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania  
lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie  
osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP.**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego - Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna), krople do oczu, zawiesina, 10 mg + 2 mg/ml, 1 butelka z polietylenu o pojemności 8 ml zawierająca 5 ml roztworu, kod EAN 5909991142490, we wskazaniu obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych uważa, że niezasadne jest objęcie refundacją leku Simbrinza na wnioskowanych warunkach.

Nie odnaleziono dowodów klinicznych wskazujących na dodatkowy efekt zdrowotny leku Simbrinza w porównaniu ze stosowaniem niezależnie jego składników, tj. brynzolamidu i brymonidyny. Wyniki analizy klinicznej posiadają liczne ograniczenia, obejmujące m.in. brak wyników dla populacji pacjentów zgodnej z intencją leczenia (*intention to treat*) oraz niespójność z wynikami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego. Brak jest również porównania z innymi technologiami alternatywnymi, np. terapią skojarzoną brynzolamidu lub brymonidyny z inną substancją, np. dorzolamidem.

Analiza ekonomiczna wykazała, iż włączenie do grupy limitowej 212.2 jest z perspektywy wspólnej droższe niż stosowanie leczenia oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny; będzie się wiązać z mniejszymi kosztami po stronie płatnika publicznego, ale dodatkowym kosztem po stronie pacjenta. Z obliczeń Agencji wynika, że stosowanie leku Simbrinza w miejsce terapii oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny generuje



dodatkowe koszty pacjenta w wysokości [redacted] miesięcznie. Refundacja w ramach nowej grupy limitowej również generuje dodatkowy koszt ponoszony przez pacjenta, który wynosi [redacted] miesięcznie.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest brak wiarygodnych oszacowań liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia zostałaby zastosowana w przypadku jej refundacji. Analiza podstawowa opiera się na prognozach marketingowych, których wiarygodność trudno jest zweryfikować, a oszacowania wariantów skrajnych opierają się na trendach sprzedaży preparatów, których podobieństwo do technologii wnioskowanej jest ograniczone. Wskazują one na bardzo szeroki rozrzut wyników: w I roku refundacji wydatki NFZ mogą być mniejsze od wydatków scenariusza istniejącego o kwotę od 260 tys. zł do 5 mln zł w przypadku kwalifikacji do grupy limitowej 212.2, a w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej mogą być wyższe o kwotę od 18 tys. zł do 338 tys. zł. Wobec powyższego niemożliwe jest wiarygodne oszacowanie rzeczywistych wydatków płatnika.

Rekomendacje refundacyjne z innych krajów w uzasadnieniu przytaczają, że terapia lekiem Simbrinza nie generuje dodatkowych kosztów w porównaniu do leczenia pojedynczymi składnikami preparatu (Anglia) lub wręcz jest od niej tańsza (Kanada). Jedynie w rekomendacji duńskiej mowa jest o większych kosztach leczenia preparatem złożonym.

Biorąc pod uwagę większość zagranicznych rekomendacji refundacyjnych oraz fakt, że nie odnotowano dodatkowego efektu zdrowotnego dla produktu leczniczego Simbrinza w porównaniu z niezależnym stosowaniem brynzolamidu i brymonidyny, jego finansowanie byłoby uzasadnione jedynie w przypadku, gdyby koszt leczenia ocenianą technologią dla pacjenta nie byłby wyższy od kosztów leczenia z zastosowaniem substancji wchodzących w jej skład stosowanych niezależnie.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna), krople do oczu, zawiesina, 10 mg + 2 mg/ml, butelka zawierająca 5 ml roztworu, EAN 5909991142490, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%. W załączonej analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet przedstawiono dwa warianty kwalifikacji do grupy limitowej: w ramach istniejącej grupy limitowej 212.2, *Leki przeciwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfa-adrenergiczne do stosowania do oczu* oraz nowej grupy limitowej. Biorąc pod uwagę wcześniejsze decyzje refundacyjne, w których leki złożone kwalifikowano do istniejących już grup limitowych, za bardziej zasadne należałoby uznać włączenie leku Simbrinza do grupy limitowej 212.2.

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Problem zdrowotny**

Istotą jaskry (ang. *glaucoma*) jest swoista, postępująca neuropatia nerwu wzrokowego. Cechą charakterystyczną jaskry są zmiany w morfologii tarczy nerwu wzrokowego i towarzyszące im ubytki w polu widzenia, które w naturalnym przebiegu choroby prowadzą do nieodwracalnej ślepoty. Leczenie jaskry ma na celu zahamowanie postępu choroby, bez możliwości usunięcia powstałych zmian. Terapię należy kontynuować przez całe życie pacjenta, ponieważ nieleczona jaskra może prowadzić do całkowitej ślepoty.

Najczęściej występującą postacią jaskry (ok. 70%) jest jaskra otwartego kąta przesączenia (ang. *open angle glaucoma, OAG*), która jest przewlekłą, wolno postępującą neuropatią nerwu wzrokowego. Powstaje w wyniku zaburzenia przepływu cieczy wodnistej i w konsekwencji wzrostu ciśnienia w zamkniętej przestrzeni gałki ocznej. W OAG ciecz wodnista ma otwarty dostęp do szczytu kąta, w którym znajdują się beleczkowe „filtry”, ale są one zwężone lub „zamulone” powodując w ten sposób opór odpływu. Ze względu na brak gwałtownego wzrostu ciśnienia ten typ jaskry nie powoduje bólu, a pierwsze objawy pojawiają się dopiero, gdy dochodzi do niemal całkowitego uszkodzenia nerwu. Do objawów przedmiotowych należy zaliczyć poszerzone wnęki w tarczy nerwu wzrokowego oraz wybroczyny na tarczy.

Nadciśnienie oczne (ang. *ocular hypertension*), jest stanem podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *intraocular pressure, IOP*) bez objawów neuropatii jaskrowej. Nadciśnienie oczne w zależności od poziomu IOP i innych czynników usposabiających, może być istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry. Badania epidemiologiczne wykazały, że wraz ze wzrostem IOP o 1 mmHg ryzyko jaskry wzrasta o 12%.

#### Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

Szacuje się, że w USA na jaskrę otwartego kąta przesączenia choruje 2,22 mln osób, z czego przynajmniej połowa jest niezdiagnozowana. Zachorowalność na jaskrę wzrasta z wiekiem. Wśród osób po 40 r.ż. na jaskrę choruje 2–3% populacji. Oszacowania amerykańskich ekspertów wskazują, że około 4–8% Amerykanów powyżej 40 roku życia cierpi na nadciśnienie oczne. Przy przyjęciu kryterium rozpoznania nadciśnienia ocznego jako 20 mmHg lub wyższego, częstość występowania nadciśnienia ocznego u osób poniżej 40 r.ż. jest mniejsza niż 5%, natomiast u pacjentów powyżej 70 r.ż. wynosi 20%.

Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dla Polski, ale szacuje się, że na jaskrę cierpi ok. 750 tys. osób, z czego jedynie 120 tys. (16%) objętych jest leczeniem. Dane GUS wskazują na około 420 tys. osób powyżej 15 r.ż., u których zdiagnozowano jaskrę w 2004 r. Zdaniem ekspertów, co roku diagnozuje się około 10 tys. osób z nowo rozpoznaną jaskrą otwartego kąta przesączenia lub nadciśnieniem ocznym.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

W leczeniu miejscowym jaskry otwartego kąta przesączenia miejscowo wytyczne wskazują, że stosuje się leki należące do 5 grup: analogów prostaglandyn, antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, agonistów receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych, parasympatykomimetyków oraz inhibitorów anhidrazy węglanowej. W sytuacji gdy pomimo przestrzegania przez pacjenta zaleceń terapeutycznych monoterapia nie obniża dostatecznie IOP, lub gdy jest efektywna w obniżaniu IOP, ale nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia, zaleca się stosowanie terapii łączonej dwiema substancjami.

Do finansowanych ze środków publicznych w Polsce terapii złożonych należą przede wszystkim leki zawierające w swym składzie  $\beta$ -bloker. Do terapii łączonych nie zawierających  $\beta$ -blokera zalicza się kombinację brynzolamidu i brymonidyny (tj. leków będących substancjami jednoskładnikowymi wchodzącymi w skład preparatu złożonego Simbrinza). Leczenie skojarzone brynzolamidem i brymonidyną uwzględnione zostało jako komparator. Terapia skojarzona brynzolamidem i brymonidyną ma zastosowanie przede wszystkim u pacjentów, którzy stosowali uprzednio jedną z tych substancji czynnych w monoterapii. Wybranie jako komparatora brynzolamidu i brymonidyny jest zasadne, aczkolwiek za technologię alternatywną mogłoby zostać uznane również leczenie skojarzone dorzolamid + brymonidyna, które jest obecnie finansowane ze środków publicznych.

#### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Substancjami czynnymi leku Simbrinza są brynzolamid i winian brymonidyny. Obie substancje zmniejszają ciśnienie wewnątrzgałkowe u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączenia oraz z nadciśnieniem ocznym przez zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej w wyrostku rzęskowym oka, ale ich mechanizmy działania są różne. Brynzolamid działa poprzez hamowanie aktywności

enzymu anhidrazy węglanowej w nabłonku wyrostków rzęskowych, co spowalnia wytwarzanie jonów dwuwęglanowych i w konsekwencji zmniejsza transport sodu i płynu przez nabłonek wyrostków rzęskowych, czego skutkiem jest zahamowanie wytwarzania cieczy wodnistej. Brymonidyna, agonista receptora alfa-2-adrenergicznego, hamuje enzym cyklazę adenylową i zmniejsza zależne od stężenia cAMP wytwarzanie cieczy wodnistej. Ponadto, podawanie brymonidyny zwiększa odpyływ naczyńkowo-twardówkowy.

Wskazaniem rejestracyjnym dla leku Simbrinza jest obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP - przedstawione przez wnioskodawcę analizy dotyczą tego wskazania. We wniosku refundacyjnym określono wskazanie „jaskra”, co jest wskazaniem szerszym niż wskazanie uwzględnione w analizie.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Analizę efektywności klinicznej oparto na badaniu *Gandolfii 2014 (NCT01309204)*, które było wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniem klinicznym, w którym porównywano preparat połączony brynzolamidu i brymonidyny (SIM; liczba pacjentów poddanych randomizacji: 451) z leczeniem skojarzonym preparatami pojedynczymi: brynzolamid + brymonidyna (B+B; liczba pacjentów poddanych randomizacji: 439), które oceniono na 5 pkt. w skali Jadada. Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego po 3 miesiącach leczenia [mierzone jako średnia z pomiarów o godz. 9 i 11]; hipoteza - *non-inferiority*; okres obserwacji - 6 miesięcy.

#### Skuteczność

Oceny skuteczności klinicznej dokonywano na podstawie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP), które zostało zwalidowane przez NICE jako surogat dla ryzyka utraty wzroku. Zmiana IOP po 3 miesiącach w grupie SIM (średnia  $\pm$  SD) =  $-8,5 \pm 0,16$  [mmHg], a w grupie B+B:  $-8,3 \pm 0,16$  [mmHg], co daje nieistotną statystycznie różnicę MD (95% CI) =  $-0,1$  ( $-0,5; 0,2$ ) [mmHg].

W żadnym z pozostałych punktów końcowych (zmiana IOP po 2 tyg., 6 tygodniach lub 6 miesiącach) również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Z uwagi na fakt, że górna granica przedziału ufności była mniejsza od założonej wartości granicznej (1,5 mmHg) w każdym punkcie czasowym, stwierdzono, że SIM jest co najmniej tak samo skuteczna jak B+B.

Odsetki pacjentów w obu grupach, którzy po 3 miesiącach leczenia osiągnęli IOP < 18 mmHg (przy pomiarze o godzinie 11) są do siebie zbliżone: 249/380 (65,6%) w ramieniu SIM i 231/363 (63,7%) w ramieniu B+B, co się przekłada na nieistotny statystycznie wynik: RR (95% CI) = 1,03 (0,93; 1,15).

#### Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa pomiędzy SIM, a B+B:

- Zgony - Peto OR (95% CI): 0,13 (0,00; 6,58)

- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (l. pacjentów) – RR (95% CI): 1,33 (0,54; 3,27)
- Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych - RR (95% CI): 0,80 (0,56; 1,14)
- Zdarzenia niepożądane oceniane jako związane z leczeniem ogółem (l. pacjentów) – RR (95% CI): 0,87 (0,70; 1,10)

Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły łącznie 11 z 452 (2,4%) pacjentów leczonych lekiem Simbrinza.

Zgodnie z ChPL brak jest zdarzeń występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ). Do działań niepożądanych występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: senność, zawroty głowy, zaburzenia smaku, reakcje alergiczne oczu, zapalenie rogówki, ból oczu, uczucie dyskomfortu w oku, niewyraźne widzenie, nietypowe widzenie, przekrwienie oczu, przekrwienie spojówek, suchość błony śluzowej jamy ustnej.

### Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej ograniczają poniższe czynniki:

- W badaniu *Gandolfi 2014* zaplanowano przeprowadzenie analizy *per-protocol (PP)*, nie jest jednak jasne, którzy pacjenci stanowili „populację PP” podaną na początku badania i jaka jest relacja tak wyszczególnionej populacji do pacjentów, u których faktycznie analizowano poszczególne punkty końcowe. Przykładowo, opisana w badaniu „populacja PP” liczy 420 pacjentów w grupie SIM i 411 pacjentów w grupie B+B, jednak pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano u 384 pacjentów leczonych SIM i 373 pacjentów leczonych B+B.
- Nie oceniano stosowania się pacjentów do zalecanego dawkowania, które może mieć znaczący wpływ na wyniki leczenia.
- Nie przedstawiono wyników dla populacji *intention to treat (ITT)*, natomiast taka analiza pozwala zachować istotę randomizacji, czyli wyjściową równowagę znanych i nieznanymi czynników rokowniczych między grupami. Wnioskodawca przedstawił analizę dla populacji PP, jednak wiarygodność jej wyników jest podważalna, ponieważ nie ma pewności co do wyjściowego podobieństwa porównywanych grup szczególnie pod względem nieznanymi czynników rokowniczych, a należy mieć na uwadze, że czynniki te mogą mieć wpływ na uzyskiwane wyniki.
- Brak porównania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z innymi technologiami alternatywnymi, tj. z terapią skojarzoną brynzolamidu lub brymonidyny z inną substancją (nie  $\beta$ -blokerem), np. dorzolamidem.
- Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ: Brak zgodności pomiędzy wskazaniem przedstawionym we wniosku refundacyjnym (jaskra) a analizami dołączonymi do wniosku, w których wskazanie z wniosku zostało zawężone. Wobec powyższego niepewnym jest czy wyniki w szerokiej populacji pacjentów z jaskrą będą tożsame z tymi uzyskanymi w populacji dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie przedstawiono propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Porównanie opłacalności stosowania leku dwuskładnikowego Simbrinza (brynzolamid+brymonidyna) z leczeniem skojarzonym oddzielnymi preparatami brynzolamidu i brymonidyny w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji kosztów.

W analizie, którą przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ+pacjent), uwzględniono jedynie koszty leków. Przyjęto 6-miesięczny horyzont czasowy, co jest zasadne dla analizy, w której porównywane są jedynie koszty. Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach:

- lek Simbrinza zostaje włączony do istniejącej grupy limitowej „212.2 – leki przeciwjaskrowe – inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfa-adrenergiczne do stosowania do oczu”;
- lek Simbrinza zostaje refundowany w ramach nowej grupy limitowej.

W przypadku włączenia leku do istniejącej grupy limitowej, wyniki analizy wnioskodawcy z perspektywy NFZ wskazują na mniejsze o 236,13 zł koszty stosowania leku Simbrinza w porównaniu do leczenia skojarzonego brynzolamidem i brymonidyną. Z perspektywy wspólnej stosowanie wnioskowanego leku jest droższe o 6,53 zł. Finansowanie leku Simbrinza w ramach nowej grupy limitowej generowałoby większe koszty zarówno z perspektywy NFZ (o 15,94 zł), jak i z perspektywy wspólnej (44,59 zł).

Mniejsze koszty po stronie NFZ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wynikają z faktu, iż wnioskowany poziom odpłatności pacjenta dla leku Simbrinza wynosi 30% i jest wyższy niż w przypadku innych leków w grupie limitowej 212.2 (ryczałt). Należy mieć na uwadze, iż przy wnioskowanym poziomie odpłatności, pacjent ponosi wyższe koszty niż w przypadku leków dostępnych przy odpłatności ryczałtowej.

Obliczona przez wnioskodawcę progowa cena zbytu netto wynosi z perspektywy wspólnej 59,21 zł w przypadku włączenia do grupy limitowej 212.2 oraz 55,08 zł w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej, w której limit refundacji zostałby określony w oparciu o cenę leku Simbrinza. Są to ceny niższe od wskazanych we wniosku.

Analiza wrażliwości, w której testowano minimalne ceny brymonidyny i brynzolamidu wykazała, że w przypadku włączenia leku do grupy limitowej 212.2, koszty leku Simbrinza dla NFZ byłyby niższe o 190,84 zł, a z perspektywy wspólnej wyższe o 149,83 zł. Refundacja leku Simbrinza w ramach nowej grupy limitowej generowałoby większe o 61,22 zł koszty z perspektywy NFZ i większe o 187,90 zł koszty perspektywy wspólnej. Wariant, w którym testowano najwyższe ceny komparatora wykazał, że przy uwzględnieniu kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej 212.2 terapia lekiem Simbrinza jest tańsza od terapii preparatami jednoskładnikowymi, zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Uwzględniając utworzenie nowej grupy limitowej wykazano, że terapia wnioskowanym lekiem pozostawała droższa od komparatora.

## Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wpływa:

- zmiana cen uwzględnionych w analizie leków. Obliczenia analityków Agencji, w których uwzględniono ceny z obowiązującego od 1 marca b.r. obwieszczenia wskazują na zmianę wyników z perspektywy wspólnej: w przypadku włączenia do grupy limitowej 212.2 terapia lekiem Simbrinza jest droższa od terapii skojarzonej brynzolamidu i brymonidyny o 39,25 zł, a w przypadku włączenia do nowej grupy limitowej droższa o 77,31 zł. Progowa cena zbytu netto, która została obliczona w oparciu o nowe obwieszczenie wynosi 55,25 zł (grupa limitowa 212.2) lub 51,48 zł (nowa grupa limitowa).
- rozbieżność populacji wskazanej jako docelowa w analizie w stosunku do tej zdefiniowanej we wniosku refundacyjnym.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, tzn. zachodzą okoliczności opisane w art. 13 pkt 3 Ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu wyliczona z perspektywy wspólnej zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w której dokonano porównania z najtańszymi preparatami brynzolamidu (Brinzolamide Sandoz) i brymonidyny (Biproplast) w przypadku włączenia do grupy limitowej 212.2 wynosi 43,11 zł, a w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej: 40,54 zł. Każda z ww. cen jest niższa od urzędowej ceny zbytu wynikającej z wniosku refundacyjnego (64,80 zł). Powyższe ceny zostały wyliczone w oparciu o aktualne obwieszczenie MZ (z dn. 25 lutego 2016 r.).

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją leku Simbrinza (brynzolamid+brymonidyna) we wnioskowanym wskazaniu dokonano, z perspektywy NFZ, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Założono, że w scenariuszu nowym Simbrinza częściowo przejmuje rynek leków jednoskładnikowych brynzolamidu i brymonidyny. Oszacowania scenariusza podstawowego oparto na prognozach sprzedażowych wnioskodawcy, a na podstawie oszacowanej liczby sprzedanych opakowań leku określono liczbę osób leczonych w kolejnych latach: 2 506 osób w pierwszym roku oraz 3 859 osób w kolejnym. Podobnie jak w analizie ekonomicznej, w analizie wpływu na budżet przedstawiono dwa warianty: uwzględniający kwalifikację do grupy limitowej 212.2 oraz do nowej grupy limitowej.

Wyniki wariantu podstawowego wskazują, że w wyniku refundacji leku Simbrinza w ramach grupy limitowej 212.2 wydatki NFZ będą niższe od wydatków scenariusza istniejącego (zakładającego brak refundacji leku Simbrinza) o 1 186 898 zł w I roku oraz o 1 827 639 zł w II roku. W przypadku refundacji w ramach nowej grupy limitowej oszacowano wydatki NFZ większe o 80 098 zł w I roku i 123 339 zł w roku II, w porównaniu do scenariusza istniejącego.

Wyniki wariantów skrajnych, w których uwzględniono trendy sprzedaży innych leków wskazują, że w przypadku kwalifikacji do grupy limitowej 212.2 wydatki NFZ będą niższe od wydatków oszacowanych w scenariuszu istniejącym o kwotę od 259 666 zł do 5 005 087 zł w roku I i od 468 638 zł do 10 192 100 zł w roku II. W przypadku utworzenia nowej grupy limitowej wydatki NFZ będą wyższe o wartość od 17 524 zł do 337 771 zł w I roku i od 31 626 zł do 687 819 zł w II roku od wprowadzenia refundacji.

#### Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na istotne w tym przypadku różnice w kosztach terapii z perspektywy pacjenta, Agencja przedstawiła także oszacowania kosztów zmiany terapii z perspektywy świadczeniobiorcy w miesięcznym horyzoncie czasowym. Oszacowania przedstawiono w dwóch skrajnych wariantach, w których porównano lek Simbrinza z najtańszą i najdroższą kombinacją leków brynzolamidu i brymonidyny. Przy założeniu kwalifikacji do grupy limitowej 212.2 dodatkowy koszt dla jednego pacjenta wynosiłby miesięcznie [redacted]. W przypadku kwalifikacji do nowej grupy limitowej wynosiłby [redacted].

Ponadto, dokonano podobnych wyliczeń dla porównania z terapią skojarzoną dorzolamidem i brymonidyną. Przy założeniu kwalifikacji do grupy limitowej 212.2 dodatkowy koszt dla jednego pacjenta wynosiłby miesięcznie [redacted]. W przypadku kwalifikacji do nowej grupy limitowej wynosiłby miesięcznie [redacted].

#### Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wpływ mają następujące czynniki:

- Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest brak wiarygodnych oszacowań liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia zostałaby zastosowana w przypadku jej refundacji. Wnioskodawca nie ujawnił założeń, na bazie których opracowano prognozy sprzedaży preparatu Simbrinza i które wykorzystano do wyznaczenia liczby pacjentów w wariantach podstawowym analizie, co uniemożliwiło weryfikację oszacowań. Sposób oszacowania liczebności populacji nie opiera się na danych epidemiologicznych. Oszacowania dla wariantów skrajnych opierają się na trendach sprzedaży preparatów, których podobieństwo do technologii wnioskowanej jest ograniczone. W wariantach minimalnym analizowano trend sprzedaży preparatu jednoskładnikowego, natomiast w wariantach maksymalnym uwzględniono trend sprzedaży dwuskładnikowych leków refundowanych z innym poziomem odpłatności (ryczałt). Wątpliwość wzbudza założenie, że lek Simbrinza osiągnie w pierwszym roku refundacji taki sam poziom sprzedaży (względem preparatów jednoskładnikowych brynzolamidu i brymonidyny), jak preparaty dorzolamidu i timololu w sierpniu 2013 r., mimo że w tym okresie preparaty te były już refundowane od kilku lat.



Analizowany okres nie oddaje więc zmian w rynku tych preparatów w pierwszych latach refundacji. Zastosowanie ma tu też ograniczenie wskazywane w ramach analizy klinicznej i ekonomicznej dotyczące niezgodności wskazań między analizami a wnioskiem refundacyjnym.

- Analiza zakłada przejmowanie przez wnioskowaną technologię wyłącznie rynku preparatów jednoskładnikowych brymonidyny i brynzolamidu, ale Simbrinza może zastępować w pewnym stopniu także inne terapie skojarzone, co mogłoby generować większą sprzedaż leku.

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wpływ mają następujące czynniki:

- Niepewnym parametrem analizy jest faktyczna liczba dawek dobowych w uwzględnionych preparatach. Dawkowanie zalecane w ChPL wyrażone jest w kroplach, zaś jak wynika z informacji uzyskanych od URPL, ich liczba w opakowaniu może różnić się między preparatami.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Zaproponowane rozwiązanie polega na wprowadzeniu na rynek i objęciu refundacją odpowiedników dla cetuksymabu (Erbix), refundowanego obecnie w ramach programu lekowego, którego ochrona patentowa w Europie wygasła w czerwcu 2014 r. Założono, że odpowiedniki dla tego leku zostaną wprowadzone do refundacji od września 2016 r., a ich cena będzie o 25% niższa od ceny preparatu Erbix. Wprowadzenie mechanizmu zmuszającego podmioty zawierające umowy z NFZ na prowadzenie leczenia w ramach programu lekowego z użyciem cetuksymabu do stosowania tańszych odpowiedników spowodowałoby automatyczne przejście całości rynku przez tańsze odpowiedniki.

Szacowane oszczędności przewyższają koszty inkrementalne refundacji preparatu Simbrinza, oszacowane w wariantach maksymalnym o ok. 9 mln zł.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono łącznie 8 rekomendacji klinicznych:

- *American Academy of Ophthalmology* (AAO 2015, USA)
- *Polskie Towarzystwo Okulistyczne* (PTO 2014, Polska)
- *European Glaucoma Society* (EGS 2014, Europa)
- *Swedish Ophthalmological Society* (SOS 2012, Szwecja)
- *American Optometric Association* (AOA 2011, USA)
- *National Health and Medical Research Council* (NHMRC 2010, Australia)
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE 2009, Wielka Brytania)
- *Canadian Ophthalmological Society* (COS 2009, Kanada).

Wytyczne w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania wskazują na możliwość zastosowania leków miejscowych należących do 5 grup: analogów prostaglandyn (jako terapia pierwszej linii: AAO 2015, PTO 2014, SOS 2012, NICE 2009, COS 2009), antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (jako terapia I rzutu: SOS 2012, NICE 2009), agonistów receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych, parasympatykomimetyków oraz inhibitorów anhidrazy węglanowej. Wszystkie wytyczne wskazują również możliwość

zastosowania terapii łączonej dwoma substancjami w przypadku niewystarczającej skuteczności monoterapii, ale w powyższych sytuacjach wskazano, by w pierwszej kolejności zmienić lek stosowany w monoterapii podawany w ramach pierwszej linii leczenia. Do dostępnych terapii złożonych wymienianych przez niektóre wytyczne należą przede wszystkim leki zawierające w swym składzie  $\beta$ -blokery. Jedynie europejskie wytyczne *EGS 2014* wymieniają terapię preparatem złożonym, który nie zawiera  $\beta$ -bloкера, a zawierającym brynzolamid i brymonidynę.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych – wszystkie pozytywne:

- *Greater Manchester Medicines Management Group 2015* (Anglia) – wyższa skuteczność od monoterapii brynzolamidem i brymonidyną oraz nie gorsza od terapii brynzolamidem i brymonidyną stosowanych w terapii łączonej; koszt leczenia taki sam. Priorytet dla refundacji leku Simbrinza oceniono jako średni.
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015* (Kanada) - wyższa skuteczność od monoterapii brynzolamidem i brymonidyną oraz nie gorsza od terapii brynzolamidem i brymonidyną stosowanych w terapii łączonej; niższy koszt leczenia.
- *Scottish Medicines Consortium 2014* (Szkocja) – brak dodatkowego, znaczącego kosztu w porównaniu do skojarzonej terapii brynzolamidem i brymonidyną; umożliwienie pacjentowi zaaplikowania mniejszej liczby kropeł.
- *Haute Autorité de Santé 2014* (Francja) – rzeczywiste korzyści ze stosowania Simbrinzy oceniono jako istotne, chociaż Simbrinza nie dostarcza dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do leczenia skojarzonego z zastosowaniem jej komponentów.
- *Danish Medicines Agency 2014* (Dania) - cena leku jest proporcjonalna do jego wartości terapeutycznej; jest nieco wyższa w porównaniu z terapią złożoną z preparatów jednoskładnikowych podawanych osobno, jednak jest równoważona przez korzyści płynące z łatwiejszego stosowania przez pacjentów (podawanie jednaj kropli do oka, a nie dwóch).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Simbrinza jest obecnie refundowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Grecja, Litwa i Łotwa). W żadnym kraju nie jest stosowany instrument podziału ryzyka.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.01.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.115.2016.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Simbrinza (Brinzolamidum + Brimonidinum, 10 mg/ml + 2 mg/ml, 1 butelka 5 ml, krople do oczu, zawiesina, EAN 5909991142490, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 26/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna) kod EAN: 5909991142490, we wskazaniu: obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang. intraocular pressure) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2016 z dnia 23 grudnia 2016 roku w sprawie oceny leku Simbrinza (brynzolamid + brymonidyna) kod EAN: 5909991142490, we wskazaniu: obniżenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, ang. intraocular pressure) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym, u których stosując monoterapię nie osiągnięto wystarczającego obniżenia IOP

2. Raport nr AOTMiT-OT-4350-1/2016. Wniosek o objęcie refundacją leku Simbrinza (brynzolamid+brymonidyna) we wskazaniu: leczenie jaskry otwartego kąta przesączania i nadciśnienia ocznego. Analiza weryfikacyjna.